
MAJALAH FARMASEUTIK *(Journal of Pharmaceutics)*

Diterbitkan 3 kali setiap tahun oleh Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi UGM

DAFTAR ISI

- | | |
|--|----------------|
| EVALUASI RESPON PENGOBATAN MALARIA
DI RSUD SUMBAWA PERIODE JANUARI-APRIL 2011 | 71-76 |
| Tri Widi astuti, Mustofa, dan A.M. Wara Kusharwanti | |
| EVALUASI KINERJA INSTALASI FARMASI
RSUD KOTA YOGYAKARTA DENGAN PENDEKATAN
BALANCED SCORECARD | 77-86 |
| Satibi , Achmad Fudholi, Hari Kusnanto, dan Jogiyanto | |
| PENGARUH SURFAKTAN NON-IONIK TERHADAP
PERMEABILITAS USUS TIKUS PADA TRANSPOR
SULFAMETOKSAZOL | 87-92 |
| Siti Aminah dan Nusratini | |
| EVALUSI TINGKAT KERASIONALAN PENGGUNAAN
ANTIBIOTIK PROFILAKSIS DAN TIMBULNYA INFEKSI
LUKA OPERASI PADA OPERASI SECTIO CAESAREA TANPA
KOMPLIKASI DI RSIA MELANIA BOGOR
PERIODE JANUARI-JUNI 2010 | 93-99 |
| Osie Listina, Mustofa, dan AM. Wara Kusharwanti | |
| PENGARUH MEDIUM DISOLUSI PADA PROFIL
DISOLUSI RANITIDIN HCL DARI SEDIAAN
GASTRORETENTIVE | 100-107 |
| T. N. Saifullah S., Achmad Fudholi, dan A. Kharis Nugroho | |

PENGARUH MEDIUM DISOLUSI PADA PROFIL DISOLUSI RANITIDIN HCL DARI SEDIAAN GASTRORETENTIVE

THE INFLUENCE OF DISSOLUTION MEDIUM ON RANITIDIN HCL DISSOLUTION PROFILES FROM GASTRORETENTIVE DOSAGE FORM

T. N. Saifullah S., Achmad Fudholi, dan A. Kharis Nugroho
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Metode pengujian disolusi dan kondisi selama pengujian pada *modified release dosage form* perlu disesuaikan dengan sifat fisikakimia obat dan jenis sediaan. Disolusi obat dari bentuk sediaan dikontrol oleh sifat fisika kimia obat, bentuk sediaan, tipe alat, dan medium disolusi yang digunakan. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh medium disolusi pada profil disolusi dan kinetika pelepasan sediaan *floating tablet gastroretentive* ranitidin HCl. Alat disolusi yang digunakan tipe 2 USP. Medium disolusi yang digunakan 2 macam yaitu HCL 0,1 N dan *Simulated Gastric Fluid* (SGF) tanpa pepsin. Temperatur uji $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dan kecepatan pengadukan 75 rpm. Sampling dilakukan selama 6 jam, dan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV pada λ 313,4 nm. Untuk membandingkan profil disolusi dari ke dua medium, digunakan parameter *similarity factor* (f_2) dan *difference factor* (f_1). Data disolusi juga dianalisis dengan menggunakan beberapa parameter kinetika pelepasan, antara lain, zero order, first order, Higuchi release, Hixson-Crowell cube root, dan Korsmeyer Peppas untuk menentukan orde kinetika pelepasannya. Dari hasil uji disolusi diketahui bahwa perbedaan medium disolusi yang digunakan tidak mempengaruhi profil disolusi ranitidin HCl dari tablet *gastroretentive* (nilai f_2 lebih dari 50 % dan nilai f_1 kurang dari 15). Perbedaan medium disolusi juga tidak mempengaruhi kinetika dan mekanisme pelepasan.

Kata Kunci : HCL 0,1 N, *Simulated Gastric Fluid* (SGF), *similarity factor*, *difference factor*

ABSTRACT

Dissolution testing methods and conditions for testing the modified release dosage forms need to be adapted to the physicochemical properties of the drug and the type of dosage forms. Dissolution of the drug from the dosage form is controlled by the physicochemical properties of drug, type of dosage forms, type of apparatus and the dissolution medium used. The aim of this research was to determine the effect of dissolution medium on dissolution profiles and release kinetics of floating dosage gastroretentive ranitidine HCl tablets. Dissolution studies were conducted using 2 dissolution medium, that are 0.1 N HCL and Simulated Gastric Fluid (SGF) without pepsin. Temperature was maintained at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ and stir at 75 rpm. Sampling carried out for 6 hours, and absorbance was measured by UV spectrophotometer at λ 313.4 nm. To compare the dissolution profiles of the two medium, used parameters of similarity factor (f_2) and difference factor (f_1). Dissolution data were also analyzed using several kinetic parameters, such as: zero order, first order, Higuchi release, Hixson-Crowell cube root, and Korsmeyer Peppas to determine order release kinetics. The results of dissolution test is known that the difference in dissolution medium used

does not affect the dissolution profile of ranitidine HCl tablets gastroretentive (f_2 value more than 50% and f_1 values less than 15). Differences dissolution medium did not affect the kinetics and mechanism of release.

Keywords : HCL 0.1 N, Simulated Gastric Fluid (SGF), similarity factor, difference factor

PENDAHULUAN

Uji disolusi bertujuan untuk memperkirakan waktu yang diperlukan oleh sejumlah obat dalam tablet terdispersi molekuler ke dalam suatu medium di bawah kondisi tertentu. Uji dimaksudkan sebagai tahap awal untuk mengevaluasi ketersediaan hayati obat, namun uji tersebut tidak dapat memperkirakan keamanan atau efikasi sehingga perlu dilakukan uji *in-vivo* dan uji klinik sebagai uji lanjutan. Uji disolusi *in vitro* memberikan hubungan yang erat antara kontrol kualitas dan jaminan kualitas produk, yaitu dengan menilai perubahan yang terjadi pada bagian produksi, proses manufaktur, atau formulasi dalam hubungannya dengan bioavailabilitas.

Metode uji disolusi dan kondisi selama pengujian pada *modified release dosage form* disesuaikan dengan sifat fisikakimia obat dan jenis sediaan. Simulasi kondisi *in vivo* yang sebenarnya sangat mempengaruhi hasil uji disolusi, untuk itu harus mempertimbangkan sifat fisika kimia obat dan kondisi fisiologi dari gastrointestinal. Simulasi kondisi *in vivo* dengan bantuan uji disolusi secara *in vitro* dapat membantu dalam menemukan desain yang sesuai untuk disolusi tablet termodifikasi, dengan mengetahui kelarutan dan permeabilitas dari senyawa uji, dapat memprediksi laju pelepasan obat yang terjadi pada kondisi *sink* maupun kondisi *non-sink* (Anonim, 2000).

Disolusi pada tablet termodifikasi dilakukan pada beberapa medium yang berbeda analog dengan perjalanan obat melewati saluran pencernaan yang memiliki rentang pH tertentu dan dapat mencerminkan kondisi lambung kosong atau lambung berisi makanan (Shameen *et al.*, 1995).

Sediaan dengan sistem lepas terkontrol, kondisi uji disolusi secara *in vitro* perlu menyesuaikan pada pH tempat target aksi obat. Jika aksi obat pada lambung, maka medium disolusi yang digunakan adalah medium dengan pH 1,2 seperti HCl 0,1 N, atau *simulated gastric*

fluid dengan atau tanpa pepsin. Alat uji yang digunakan dapat berupa USP tipe I, atau tipe II. Begitu pula untuk obat dengan target aksi di usus, pH medium uji disolusi menyesuaikan dengan tempat obat dilepaskan, dan putaran pengaduk (agitasi) bergantung pada kecepatan motilitas gastrointestinal. Temperatur uji umumnya dilakukan pada suhu 37°C. *Simulated Gastric Fluid (SGF)* tanpa pepsin merupakan cairan lambung buatan yang dibuat dengan komponen berupa NaCl, HCl *concentrate*, dan aquadest tanpa menggunakan pepsin (Narendra *et al.*, 2008). Nilai pH larutan ini adalah $1,2 \pm 0,05$ (Anonim, 2009).

Banyak faktor yang mempengaruhi hasil uji disolusi. Beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan dalam melakukan suatu uji disolusi secara *in vitro* diantaranya ukuran dan bentuk wadah, kecepatan pengadukan dan sifat pengaduk, temperatur, medium disolusi serta macam dan tipe alat yang digunakan. Medium disolusi perlu dipertimbangkan dalam hal jumlah medium dan kelarutan bahan obat sehingga tidak jenuh (harus dalam kondisi *sink*). Medium disolusi yang digunakan akan mempengaruhi hasil uji disolusi. Kelarutan maupun jumlah obat dalam bentuk sediaan harus dipertimbangkan. Uji disolusi biasanya digunakan suatu volume media yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk terjadi proses dispersi molekuler obat secara sempurna. Jenis medium yang dipilih tergantung pada sifat produk obat dan lokasi dalam saluran cerna yang diperkirakan obat akan terdispersi molekuler, karena pH uji disolusi akan tergantung pada pH mediumnya. Jenis medium yang digunakan juga perlu disesuaikan dengan kondisi dan pH tempat absorpsi obat (Shargel *et al.*, 2009).

Selain faktor-faktor tersebut diatas, laju pelepasan obat dari sediaan *gastroretentive* juga dikontrol oleh sistem matriks. Pengontrolannya tergantung pada jenis matrik. Pada matrik koloid hidrofilik terdiri dari suatu campuran obat dan polimer hidrofilik yang dikempa. Sistem ini

mampu mengembang, diikuti oleh erosi bentuk gel dan terdisolusi dalam media air. Pada saat komponen koloid hidrofilik kontak dengan air maka akan membentuk suatu lapisan matriks yang terhidrasi, lapisan inilah yang mengontrol sifat difusi air selanjutnya ke dalam matrik. Difusi obat melewati lapisan matrik terhidrasi yang mengontrol kecepatan pelepasan obat. Lapisan matrik terhidrasi bagian luar akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut, kecepatan erosi tergantung dari sifat koloid (Collet and Moreton, 2002).

Perbandingan profil disolusi *in vitro* dapat menggunakan parameter *similarity factor* (f_2) dan *difference factor* (f_1). Parameter f_2 dapat menggambarkan kedekatan antara dua produk dan merupakan metode paling sederhana untuk menginvestigasi perbandingan profil disolusi. Berdasarkan *Food and Drug Administration* rentang f_2 yang dapat diterima adalah 50-100 (Anonim, 1997).

Nilai f_2 dapat dihitung dengan persamaan:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

R_t dan T_t adalah persen kumulatif terdisolusi pada setiap waktu sampling produk uji dan pembanding. Harga f_2 sebesar 50 akan didapatkan jika selisih rerata pada setiap waktu sampling adalah sebesar 10%.

Difference factor atau f_1 terfokus pada selisih antara persen disolusi antara produk uji dan pembanding pada interval waktu tertentu. f_1 dapat dihitung dengan rumus:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t + \sum_{t=1}^n T_t} \right\} \times 100$$

R_t dan T_t adalah persen kumulatif terdisolusi pada setiap waktu sampling produk uji dan pembanding. Berdasarkan *Food and Drug Administration* rentang f_1 yang dapat diterima adalah 0-15 (Anonim, 1997).

Syarat-syarat yang harus dipenuhi agar f_1 dan f_2 dapat digunakan untuk membandingkan profil disolusi (Anonim, 1997) sebagai berikut:

1. Minimal 12 unit digunakan untuk determinasi masing-masing profil. Harga disolusi rerata dapat digunakan untuk mengestimasi faktor similaritas (f_2). Untuk menggunakan data rerata % CV (*Coefficient of Variance*) pada awal

sampling tidak boleh lebih dari 20% dan pada waktu sampling lainnya tidak boleh lebih dari 10%.

2. Untuk perhitungan f_2 dan f_1 yang akurat, profil disolusi produk uji dan pembanding harus dianalisis secara statistik untuk melihat adanya perbedaan yang signifikan atau tidak.
3. Uji disolusi produk uji dan pembanding harus dibuat pada kondisi uji yang sama (dosis, waktu sampling, suhu, rpm).
4. Harga f_2 sensitif terhadap jumlah waktu sampling, hanya satu pengukuran yang dapat dipertimbangkan yaitu setelah 85% produk terdisolusi.
5. Untuk produk *rapid dissolving*, yaitu 85% obat terlarut dalam 15 menit, perbandingan profil disolusi tidak dianjurkan.
6. Harga *similarity factor* (f_2) antara 50-100 menunjukkan kesamaan antara dua produk.
7. Harga *difference factor* (f_1) antara 0-15 menunjukkan perbedaan minor yang dapat diabaikan antara dua produk.

METODOLOGI

Bahan

Ranitidin HCl (Chemo Lugano), Amprotab[®], Methocel K15M[®] (Colorcon). Asam sitrat, natrium bikarbonat, dan magnesium stearat, talk, semua bahan yang disebutkan memiliki kualitas farmasetis. HCl, Natrium klorida dan aquadestilata.

Alat

Alat yang dibutuhkan dalam penelitian ini: Mesin cetak tablet (*Single Punch* Korsch[®]), FBD (Retsch[®] TG200), Spektrofotometer (Hitachi[®] U-2810), Neraca Analitik (Mettler Toledo[®]) dan Alat Uji Disolusi tipe II USP (Erweka DT-700[®]).

Jalan Penelitian

1. Formulasi Tablet *gastroretentive* ranitidin HCl

Dibuat 13 formula berdasarkan metode optimasi dengan *simplex lattice design*, dengan 3 variabel bebas (campuran 3 komponen). Campuran ke tiga komponen tersebut dan formulanya seperti terlihat pada tabel I.

Dalam penelitian ini, total campuran $X_1 + X_2 + X_3$ untuk tiap formula adalah 200 mg, dengan bobot total tablet 546 mg yang mengandung 336 ranitidin HCl atau setara

dengan 300 mg ranitidin. Amprotab digunakan sebagai bahan pengikat dengan kadar 7 mg/tablet, serta magnesium stearat 2,5 mg/tablet sebagai pelicin. Metode pembuatan tablet digunakan metode granulasi basah, granul yang diperoleh selanjutnya dikempa menjadi tablet dengan tekanan pengempaan yang sama dengan bobot 545,5 mg.

Tabel I. Campuran ke tiga komponen untuk masing-masing formula

Kode percobaan	Bahan (mg)/tablet		
	Methocel K15M® (X1)	NaHCO ₃ (X2)	Asam Sitrat (X3)
1	1	0	0
2	0,5	0,5	0
3	0,5	0	0,5
4	0	1	0
5	0	0,5	0,5
6	0	0	1
7	0,667	0,167	0,167
8	0,167	0,667	0,167
9	0,167	0,167	0,667
10	0,333	0,333	0,333
11	1	0	0
12	0	1	0
13	0	0	1

2. Uji disolusi alat disolusi USP tipe II dengan *wire helix*

Digunakan 2 macam medium uji yaitu larutan HCL 0,1 N dan medium *Simulated Gastric Fluid* (SGF) tanpa pepsin. Tablet *gastroretentive* ranitidin HCl dimasukkan ke dalam alat disolusi USP tipe II kemudian tablet dikurung dengan saringan (*wire helix*), yang berisi medium disolusi dengan suhu $37 \pm 0,5$ °C dan kecepatan pengadukan 75 rpm. Sampling dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, dan 360 sebanyak 5 ml. Setiap pengambilan sampel, cairan medium diganti dengan yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Sampel diukur absorbansinya pada λ_{max} .

Analisis Hasil

Dibuat kurva hubungan antara jumlah obat yang terdisolusi versus waktu dan akar waktu, log jumlah obat terdisolusi versus waktu dan log waktu, dan akar pangkat tiga jumlah obat terdisolusi versus waktu. Harga koefisien

korelasi dibandingkan untuk menentukan kinetika dan mekanisme pelepasan obat dari sediaan tablet. Nilai K dari slope persamaan regresi merupakan tetapan kecepatan pelepasan obat. Kemiripan dua macam profil disolusi dianalisis menggunakan parameter f_2 (*similarity factor*).

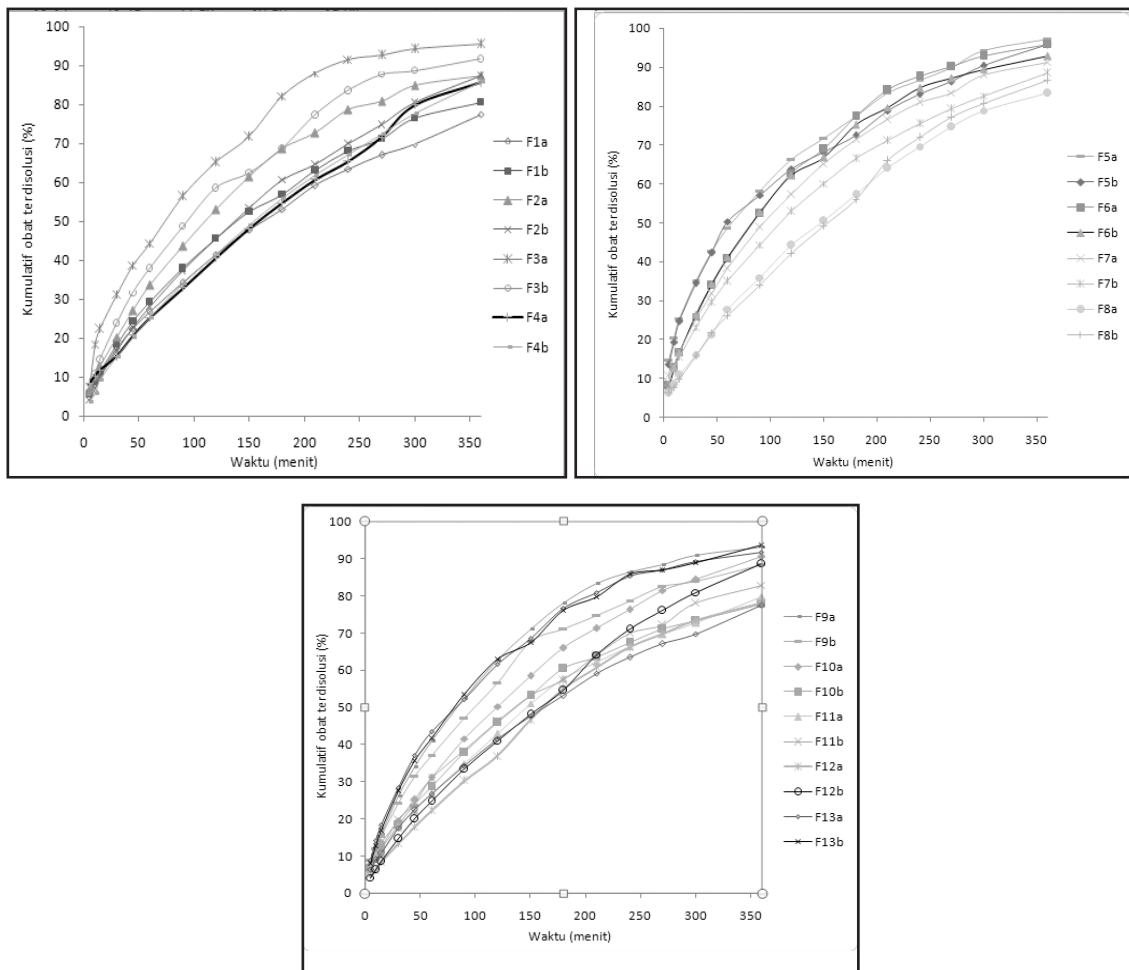
HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil disolusi ranitidin HCl dari tablet *gastroretentive* dengan sistem *effervescent* ke 13 formula dalam medium HCL 0,1 N dan SGF tanpa pepsin dengan alat USP tipe 2 dengan *wire helix* seperti terlihat pada gambar 1.

Dari gambar 1 dapat diketahui bahwa pada uji disolusi yang dilakukan selama 6 jam, keseluruhan formula memberikan profil pelepasan yang terlihat mirip. Kadar ranitidin yang terdisolusi bertambah dengan meningkatnya waktu. Grafik yang dihasilkan terlihat linear, hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan obat memberikan pelepasan obat yang terkontrol setiap waktu. Perbedaannya hanya pada jumlah obat yang terlepas pada setiap waktu. Perbedaan kecepatan pelepasan akan berpengaruh pada jumlah obat yang dilepaskan serta jumlah obat yang tersedia yang disiap diabsorpsi.

Ketigabelas formula tersebut mengandung Methocel K-15M, natrium bikarbonat dan asam sitrat dalam jumlah yang berbeda. Methocel K-15M berperan dominan dalam mengontrol pelepasan ranitidin HCl secara signifikan karena sifatnya yang tidak mudah terkikis oleh medium, dapat bertahan dalam jangka waktu tertentu sehingga tidak hancur. Keutuhan matriks menyebabkan ranitidin HCl dapat dilepaskan perlahan-lahan yang dikontrol melalui mekanisme difusi obat melewati matriks. Natrium bikarbonat merupakan komponen basa yang bertindak sebagai *gas generating agent*, ketika diberikan bersama komponen asam atau ketika kontak dengan medium disolusi yang bersifat asam akan menghasilkan gas karbondioksida. Gas karbondioksida tersebut dapat terperangkap oleh gel yang terbentuk dari matriks hidrofilik, menyebabkan fenomena *floating*, sehingga tablet dapat bertahan lama dalam lambung. Natrium bikarbonat dan asam sitrat selain sebagai *gas generating agent* juga berperan sebagai *channelling agent*.

Pengaruh Medium Disolusi...



Gambar 1. Grafik kadar ranitidin terdisolusi versus waktu dalam medium HCL 0,1 N dan SGF tanpa pepsin

Penilaian terhadap kesamaan dua grafik yang dihasilkan dapat dinilai dengan menggunakan *similarity factor* (f_2). Bila nilai *similarity factor* (f_2) antara 50-100, maka dikatakan profil disolusi sama. Selain itu juga dapat menggunakan *difference factor* (f_1). Bila Nilai f_1 antara 0-15 maka profil disolusi dikatakan mirip (Pillay and Fassihi, 1999). Hasil perhitungan nilai *similarity factor* (f_2) seperti terlihat pada tabel II.

Berdasarkan hasil perhitungan nilai f_2 dan f_1 (tabel II), semua formula memiliki f_2 yang lebih besar dari 50 dan nilai f_1 kurang dari 15. Hal ini dapat disimpulkan bahwa grafiknya memiliki kemiripan. Artinya medium disolusi HCL 0,1 N dan SGF tanpa pepsin memberikan pengaruh yang tidak signifikan pada perbedaan disolusi ranitidin HCl dari sediaan tablet *gastroretentive*. Hal ini disebabkan karena semua

faktor yang mempengaruhi disolusi dikontrol sama, yang berbeda adalah medium disolusi. Medium disolusi yang digunakan memiliki pH yang sama dengan sedikit perbedaan pada komponen penyusun. Larutan HCL 0,1N dan SGF tanpa pepsin memiliki pH yang sama yaitu 1,2. Dalam hal ini, karena pH medium disolusi sama maka pengaruh pH pada disolusi sama sehingga memberi profil disolusi yang memiliki kemiripan.

Disolusi obat suatu sediaan dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam medium disolusi. Ranitidin HCl mudah larut dalam pH asam, sehingga walaupun medium disolusi yang digunakan berbeda tetapi memiliki pH yang sama, maka memberikan profil disolusi ranitidin HCl yang mirip pada formula sama.

Tabel II. Hasil perhitungan nilai *similarity factor* (f_2) dan *Difference factor* (f_1) hasil disolusi dalam medium yang berbeda

Perbandingan	Nilai f_2	Nilai f_1	Profil disolusi
F1a-F1b	71,55	7,62	Memiliki kemiripan
F2a-F2b	61,66	10,51	Memiliki kemiripan
F3a-F3b	55,58	11,89	Memiliki kemiripan
F4a-F4b	82,40	3,52	Memiliki kemiripan
F5a-F5b	76,89	3,70	Memiliki kemiripan
F6a-F6b	81,08	2,88	Memiliki kemiripan
F7a-F7b	69,86	6,60	Memiliki kemiripan
F8a-F8b	84,85	3,54	Memiliki kemiripan
F9a-F9b	64,04	7,93	Memiliki kemiripan
F10a-F10b	58,99	10,86	Memiliki kemiripan
F11a-F11b	76,44	5,79	Memiliki kemiripan
F12a-F12b	67,48	8,30	Memiliki kemiripan
F13a-F13b	90,35	1,89	Memiliki kemiripan

Keterangan :

- F = Formula
 1,2,...,13 = Formula 1,2, ...,13
 a = uji disolusi dilakukan dengan medium HCl 0,1 N
 b = uji disolusi dilakukan dengan medium SGF tanpa pepsin

Hasil perhitungan kinetika dan mekanisme disolusi tablet *floating* ranitidin dalam medium HCl 0,1 N dan SGF tanpa pepsin dengan alat USP tipe II seperti terlihat pada tabel III. Dari data tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa perbedaan medium disolusi tidak menyebabkan berubahnya kinetika dan mekanisme pelepasan ranitidin HCl dari sediaan *gastroretentive*. Kinetika pelepasan, baik menggunakan medium HCl 0,1 N dan SGF tanpa pepsin dengan alat USP tipe 2 mengikuti kinetika orde nol, mekanisme pelepasannya *anomalous transport* (difusi dan relaksasi polimer) serta mengikuti tipe difusi *Fickian* dengan kontrol pelepasan yang dominan adalah difusi. *Anomalous transport* terjadi akibat gabungan mekanisme difusi Fick dan relaksasi polimer (Lowman and Peppas, 1999).

Hasil disolusi tablet ranitidin HCl dalam ke dua medium juga mengikuti asumsi Hixson-Crowell *cube root law* yaitu: perubahan area permukaan dan diameter tablet seiring dengan pelepasan obat dari matriks persatuan waktu (Mouzgam et al., 2011). Hixson-Crowell mengasumsikan bahwa disolusi berlangsung normal di permukaan zat yang dilarutkan dengan pengadukan yang homogen pada seluruh bagian medium, sehingga memperkecil pengaruh permukaan yang dapat mempengaruhi laju pelepasan obat. Dari nilai koefisien korelasi yang

dihasilkan linear, sehingga pelepasan ranitidin HCl dari *floating* tablet sistem *effervescent* mengikuti asumsi Hixson Crowell. Dapat disimpulkan bahwa kecepatan pelepasan ranitidin HCl dari sediaan seragam menuju permukaan kemudian menuju medium disolusi karena tidak ada pengaruh dari permukaan yang signifikan terhadap disolusi obat. Hal itu menegaskan kembali bahwa kinetika pelepasan ranitidin HCl dari matriks mengikuti orde nol dengan mekanisme *anomalous transport* yang pelepasan obat dari sediaan dikontrol oleh mekanisme difusi.

KESIMPULAN

Perbedaan medium disolusi yang digunakan tidak mempengaruhi profil disolusi ranitidin HCl dari tablet *gastroretentive* dalam medium HCl 0,1 N maupun SGF tanpa pepsin (nilai f_2 lebih dari 50 % dan nilai f_1 kurang dari 15). Perbedaan medium disolusi tidak mempengaruhi kinetika dan mekanisme pelepasan. Kinetika pelepasan, baik medium HCl 0,1 N maupun SGF tanpa pepsin dengan alat USP tipe II, mengikuti kinetika orde nol, mekanisme pelepasannya *anomalous transport* (difusi dan relaksasi polimer) serta mengikuti tipe difusi *Fickian* dengan kontrol pelepasan yang dominan adalah difusi.

Pengaruh Medium Disolusi...

Tabel III. Kinetika dan mekanisme disolusi tablet *floating* ranitidin dalam medium HCl 0,1 N dan SGF tanpa pepsin dengan alat USP tipe II

Kode Formula		Orde nol	Orde satu	Kesimpulan Kinetika Pelepasan	Higuchi		Korsmeyer peppas		Hixson Crowel	
		r ²	r ²		r ²	Kesimpulan	n*	Mekanisme	r ²	Kesimpulan
1	a	0,992	0,797	Orde nol	0,997	Difusi	0,61	AT	0,994	Positif
	b	0,953	0,764	Orde nol	0,989	Difusi	0,64	AT	0,991	Positif
2	a	0,982	0,75	Orde nol	0,991	Difusi	0,64	AT	0,984	Positif
	b	0,964	0,754	Orde nol	0,998	Difusi	0,72	AT	0,998	Positif
3	a	0,965	0,675	Orde nol	0,977	Difusi	0,56	AT	0,972	Positif
	b	0,924	0,722	Orde nol	0,991	Difusi	0,63	AT	0,986	Positif
4	a	0,985	0,868	Orde nol	0,984	Difusi	0,59	AT	0,994	Positif
	b	0,977	0,768	Orde nol	0,995	Difusi	0,74	AT	0,998	Positif
5	a	0,981	0,752	Orde nol	0,99	Difusi	0,45	AT	0,994	Positif
	b	0,908	0,735	Orde nol	0,988	Difusi	0,45	AT	0,987	Positif
6	a	0,975	0,732	Orde nol	0,987	Difusi	0,59	AT	0,991	Positif
	b	0,904	0,713	Orde nol	0,986	Difusi	0,59	AT	0,983	Positif
7	a	0,982	0,754	Orde nol	0,993	Difusi	0,56	AT	0,99	Positif
	b	0,944	0,784	Orde nol	0,996	Difusi	0,54	AT	0,994	Positif
8	a	0,99	0,806	Orde nol	0,994	Difusi	0,64	AT	0,997	Positif
	b	0,977	0,821	Orde nol	0,998	Difusi	0,67	AT	0,997	Positif
9	a	0,966	0,704	Orde nol	0,98	Difusi	0,61	AT	0,974	Positif
	b	0,911	0,746	Orde nol	0,986	Difusi	0,57	AT	0,976	Positif
10	a	0,987	0,802	Orde nol	0,995	Difusi	0,61	AT	0,998	Positif
	b	0,938	0,771	Orde nol	0,993	Difusi	0,61	AT	0,979	Positif
11	a	0,987	0,796	Orde nol	0,995	Difusi	0,62	AT	0,993	Positif
	b	0,955	0,762	Orde nol	0,998	Difusi	0,63	AT	0,993	Positif
12	a	0,982	0,811	Orde nol	0,987	Difusi	0,71	AT	0,993	Positif
	b	0,983	0,799	Orde nol	0,989	Difusi	0,74	AT	0,997	Positif
13	a	0,971	0,711	Orde nol	0,983	Difusi	0,56	AT	0,974	Positif
	b	0,9	0,708	Orde nol	0,985	Difusi	0,58	AT	0,983	Positif

Keterangan:

AT = *Anomalous Transport*

Nilai n* berada dalam rentang 0.45 < n < 0.89 = *Anomalous transport*

Positif = mengikuti asumsi Hixson Crowell

a = uji disolusi dilakukan dengan medium HCl 0,1 N

b = uji disolusi dilakukan dengan medium SGF tanpa pepsin

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1997, *Guidance for Industry: Modified Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes (SUPAC-MR): Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*, US Food and Drug Administration, Rockville.
- Anonim, 2000, *FDA guidance Industry: Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug products – General considerations*.
- Anonim, 2009, *United States Pharmacopeia 32, The National Formulary 27*, CD Room edition, Twinbrook Parkway, Rockville, MD.
- Collett, J., and Moreton, C., 2002, *Modified-Release Peroral Dosage Form in Aulton, M.E., Pharmaceutical : The Science of Dosage Form Design, 2nd Ed., 289-305*, Churchill Livingstone, Edinburg.
- Lowman, A., and Peppas, N.A., 1999, *Hydrogels, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, 1, 405, A Wiley-Interscience Publication, Canada.
- Mouzam, I., Dehghan, M. H. G., Asif, S., Sahuji, T., Chudiwal, P., 2011, *Development of a Novel*

- Floating Ring Capsule-Type Dosage Form for Stomach Specific Delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19 (2) 85-93.
- Narendra, C., Srinath, M. S., Moin, A., 2008, The Study on The Effect of Formulation Variables on In Vitro Floating Time dan The Release Properties of a Floating Drug Delivery System by a Statistical Optimization Technique, *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly*; 14 (1) 17–26, diakses 20 Juli 2009, www.ache.org.yu/CICEQ.
- Pillay, V., dan Fassihi, R., 1999, Unconventional Dissolution Methodologies, *J. Pharm. Sci.*, 88 (9), 843-851.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. and Yu, A. B. C., 2009, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th Ed., 97-113, 132, 735, Appleton-Century-Corft, New York.
- Shameen, M., Katori, N. Aoyagi, S. and Kojima, S., 1995, Oral solid controlled release dosage forms: role of GI-mechanical destructive forces and colonic release in drug absorption under fasted and fed conditions in humans, *Pharm. Res.*, 12, 1049-1054.